

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-106638

(P2001-106638A)

(43)公開日 平成13年4月17日 (2001.4.17)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 61 K 45/06  
9/06  
31/67  
33/06  
33/10

駿別記号

F I

テ-マコ-ト(参考)

A 61 K 45/06  
9/06  
31/67  
33/06  
33/10

審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全 21 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-242768(P2000-242768)

(22)出願日 平成12年8月4日(2000.8.4)

(31)優先権主張番号 特願平11-223062

(32)優先日 平成11年8月5日(1999.8.5)

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 星野 哲夫

大阪府豊能郡豊能町新光風台5丁目13番地  
の6

(72)発明者 牧野 治彦

兵庫県川辺郡猪名川町若葉1丁目17番地の  
8

(72)発明者 倉沢 卓

京都府京都市左京区下鴨夜光町3番地1

(74)代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外1名)

(54)【発明の名称】 骨形成促進物質徐放性ペースト

(57)【要約】

【課題】骨への高い組織親和性と接着性を持ち、骨形成促進物質を長期に亘り安定に徐放することができ、その結果として、骨折治療時に骨の癒合ならびに欠損部の修復を促進する目的で簡便に使用できる、骨形成促進物質を含有する新たな製剤の提供。

【解決手段】骨形成促進物質、カルシウム成分および増粘剤が配合されることを特徴とする骨形成促進物質徐放性ペースト。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】骨形成促進物質、カルシウム成分および増粘剤が配合されることを特徴とする骨形成促進物質徐放性ペースト。

【請求項2】カルシウム成分が、カルシウムのリン酸塩、硫酸塩および炭酸塩の中から選択される一または二以上の組み合わせである請求項1に記載のペースト。

【請求項3】カルシウム成分がリン酸水素カルシウム無水和物若しくは二水和物とリン酸四カルシウムとの組み合わせである請求項1に記載のペースト。

【請求項4】カルシウム成分が硫酸カルシウム半水和物である請求項1に記載のペースト。

【請求項5】さらに硫酸カルシウム二水和物が配合されることを特徴とする請求項4に記載のペースト。

【請求項6】カルシウム成分が、骨形成促進物質1重量部に対して約1～500重量部である請求項1に記載のペースト。

【請求項7】増粘剤が生体適合性高分子である請求項1に記載のペースト。

【請求項8】増粘剤がデキストランである請求項1に記載のペースト。

【請求項9】増粘剤がカルシウム成分1重量部に対して約0.05～4重量部である請求項1に記載のペースト。

【請求項10】骨形成促進物質が非ペプチド系低分子化合物である請求項1に記載のペースト。

【請求項11】骨形成促進物質がベンゾチオピランもししくはベンゾチエピン誘導体である請求項1に記載のペースト。

【請求項12】骨形成促進物質が(2R,4S)-(-)-N-[4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-4-メチル-7,8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド若しくはその塩またはこれらの徐放性製剤である、請求項1に記載のペースト。

【請求項13】骨形成促進物質が生体内分解性ポリマーによって徐放性に製剤化されている請求項1に記載のペースト。

【請求項14】カルシウム成分および増粘剤を含有する、請求項1に記載のペーストを製造するための組成物。

【請求項15】骨形成促進物質またはその徐放性製剤、カルシウム成分および増粘剤を含有する、請求項1に記載のペーストを製造するための組成物。

【請求項16】骨形成促進物質、カルシウム成分、増粘剤および水を練和することを特徴とする骨形成促進物質徐放性ペーストの製造法。

【請求項17】骨疾患治療剤である請求項1ないし13に記載のペースト。

【請求項18】請求項1ないし13に記載のペーストを

投与することを特徴とする骨疾患治療方法。

【請求項19】骨疾患治療剤の製造のための請求項14ないし15に記載の組成物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は骨形成促進物質徐放性ペーストに関し、より詳細には、骨形成促進物質、カルシウム成分および増粘剤が配合されることを特徴とする骨形成促進物質徐放性ペーストに関する。

## 10 【0002】

【従来の技術】現在、薬効成分を生体内に投与しその奏効部位で徐放させる製剤技術が、精力的に検討されている。特に骨折治療においては、その部位がギブス等で保護されてしまうため薬物を頻回投与することは困難な場合が多く、単回の処置で長期間に亘って薬物を患部に高濃度に供給できる徐放性製剤の開発への期待は大きい。このような状況下で、例えば特開平9-263545号公報に見られるように、優れた骨形成促進作用を有する非ペプチド系低分子化合物であるベンゾチエピン誘導体を有効成分とする徐放性製剤が提案されている。この製剤は、有効成分を含有した生体内分解性ポリマーの懸濁液からなり、注射投与によって簡便に適用できるばかりでなく、有効成分を一定期間、骨疾患局所等の奏効部位に高濃度に供給できる。そのため、現実の臨床の場でも極めて有用性の高いものであり、その実用化が期待されている。しかしながら、この製剤は液状であり流動性が高いため、開放骨折などに適用した場合には投与局所での滞留性が必ずしも充分ではない。

## 【0003】一方、従来より、骨組織に高い親和性を有

30 する人工骨、骨補填材が知られているが、これらの人工骨、骨補填材に種々の薬効成分を含有させる技術が提案されている。例えば特開平6-228011号公報には、リン酸カルシウム系薬物徐放体及びその製造方法が記載されている。この薬物徐放体は、生体硬組織内に結合し、維持され、更には薬物の放出速度が容易に制御できるという。しかし、用いている基材が、いわゆる自己硬化性セメントであるリン酸四カルシウムとリン酸水素カルシウムのみで構成されている。そのため、硬化が完了する前のスラリー若しくは粘土状の状態時の硬組織への展延性、塗工性、接着性は乏しく、血液などの体液と接触することにより崩壊、流失してしまうおそれがある。

40 【0004】また、特開平7-31673号公報には、自己硬化性セメントと天然生体吸収性高分子物質、例えばデキストランとからなる骨補填材が開示されていて、この骨補填材に配合してもよい生理活性物質として、骨形成因子、骨増殖因子等が例示されている。特開平7-289627号公報には、生体親和性に優れかつ形態付与性をもち、練和直後の練成体が水分と接触しても崩壊しない、リン酸成分、カルシウム成分およびアルギン酸

化合物が配合された医療用硬化性組成物が開示されている。特開平10-216219号公報には、生体親和性に優れ、形態付与性をもち、練和直後の練成体が水分と接触しても崩壊せず、かつ骨に対して粘着性を示す、リン酸成分、カルシウム成分およびコラーゲンが配合された医療用硬化性組成物が開示されている。これらの公報の組成物の主たる目的が、骨が欠損した部位へ適用し硬化体を力学的支持性を有する骨補填材として機能させることにあるため、その力学的強度は十分である。しかし、組成物が硬化することによって配合された生理活性物質が硬化体内部に完全に封じ込められてしまうため、硬化する初期の段階では、配合された生理活性物質がある程度放出されるとしても、長期に亘る安定な徐放性を期待することはできない。また、骨折治療用医用材料としてノリアンSRS（商品名、ノリアン社開発）が、ペースト状骨充填材としてバイオペックス（商品名、ウエルファイド株式会社発売）が、発売されているが、骨形成促進物質等の生理活性物質を含有しておらず、さらに充填後、速やかに硬化し、硬化後は十分な強度を与える特徴を有するため、仮にこれに生理活性物質を含有させたとしても長期に亘る安定な徐放性を期待することができないことは前述の通りである。以上のように、展延性、塗工性、接着性、可塑性に優れ、局所投与によって骨組織へ長く滞留でき、かつ長期に亘る安定な徐放性を有する徐放性製剤は、未だ開発されていないのが現状である。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】このような状況下で、骨への高い組織親和性と接着性を持ち、一定の可塑性を維持しながらも液体と接触しても崩壊しない適度の硬度を有し、しかも骨形成促進物質を長期に亘り安定に徐放することができ、その結果として、骨折治療時に骨の癒合ならびに欠損部の修復を促進する目的で簡便に使用できる骨形成促進物質を含有する新たな剤形の開発が求められている。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、カルシウム成分の水和硬化性によって局所への滞留性を持たせ、これに増粘剤を配合することにより適度な可塑性と粘着性を示すペースト基剤を見出し、これに骨形成促進物質を配合することにより、当該物質が長期に亘り安定に徐放されることを確認して、本発明を完成した。

#### 【0007】すなわち本発明は：

- (1) 骨形成促進物質、カルシウム成分および増粘剤が配合されることを特徴とする骨形成促進物質徐放性ペースト；
- (2) カルシウム成分が、カルシウムのリン酸塩、硫酸塩および炭酸塩の中から選択される・または二以上の組み合わせである上記(1)に記載のペースト；

(3) カルシウム成分がリン酸水素カルシウム無水和物若しくは二水和物とリン酸四カルシウムとの組み合わせである上記(1)に記載のペースト；

(4) カルシウム成分が硫酸カルシウム半水和物である上記(1)に記載のペースト；

(5) さらに硫酸カルシウム二水和物が配合されることを特徴とする上記(4)に記載のペースト；

(6) カルシウム成分が、骨形成促進物質1重量部に対して約1～500重量部である上記(1)に記載のペースト；

(7) 増粘剤が生体適合性高分子である上記(1)に記載のペースト；

(8) 増粘剤がデキストランである上記(1)に記載のペースト；

(9) 増粘剤がカルシウム成分1重量部に対して約0.05～4重量部である上記(1)に記載のペースト；

(10) 骨形成促進物質が非ペプチド系低分子化合物である上記(1)に記載のペースト；

(11) 骨形成促進物質がベンゾチオビランもしくはベンゾチエピン誘導体である上記(1)に記載のペースト；

(12) 骨形成促進物質が(2R,4S)-(-)-N-[4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-4-メチル-7,8-メチレンジオキシー-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド若しくはその塩またはこれらの徐放性製剤である、上記(1)に記載のペースト；

(13) 骨形成促進物質が生体内分解性ポリマーによって徐放性に製剤化されている上記(1)に記載のペースト；

(14) カルシウム成分および増粘剤を含有する、上記(1)に記載のペーストを製造するための組成物；

(15) 骨形成促進物質またはその徐放性製剤、カルシウム成分および増粘剤を含有する、上記(1)に記載のペーストを製造するための組成物；

(16) 骨形成促進物質、カルシウム成分、増粘剤および水を練和することを特徴とする骨形成促進物質徐放性ペーストの製造法；

(17) 骨疾患治療剤である上記(1)ないし(13)に記載のペースト；

(18) 上記(1)ないし(13)に記載のペーストを投与することを特徴とする骨疾患治療方法；および、

(19) 骨疾患治療剤の製造のための上記(14)ないし(15)に記載の組成物の使用を提供するものである。

#### 【0008】

【発明の実施の形態】本発明において用いられるカルシウム成分としては、水分との接触によって常温で水和硬化性を示すものであれば公知のいかなるカルシウム成分でもよく、例えばリン酸二水素カルシウム、リン酸水素

カルシウム無水和物、リン酸水素カルシウム二水和物、 $\alpha$ 型リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム等のリン酸塩、例えば硫酸カルシウム半水和物（例、 $\alpha$ 型硫酸カルシウム半水和物、 $\beta$ 型硫酸カルシウム半水和物等）等の硫酸塩、例えば炭酸カルシウム等の炭酸塩が挙げられ、これらのカルシウム成分の中から選ばれる一または二以上の水和硬化性を示す組み合わせが用いられる。なかでも、単独でも水和硬化性を示すリン酸二水素カルシウム、 $\alpha$ 型リン酸三カルシウム、硫酸カルシウム半水和物（例、 $\alpha$ 型硫酸カルシウム半水和物、 $\beta$ 型硫酸カルシウム半水和物等）や、二成分あるいは三成分以上を組み合わせることにより水和硬化性を示すリン酸カルシウムの組み合わせが好ましい。水和硬化性を示すリン酸カルシウムの組み合わせとしては例えばリン酸水素カルシウム無水和物若しくは二水和物とリン酸四カルシウムとの組み合わせ、リン酸水素カルシウム二水和物と炭酸カルシウムとの組み合わせなどが好ましい。なお、 $\alpha$ 型リン酸三カルシウムは単独でも水和硬化性を示すが、リン酸水素カルシウム無水和物若しくは二水和物；あるいはリン酸四カルシウムと組み合わせて用いること（リン酸水素カルシウム無水和物若しくは二水和物と $\alpha$ 型リン酸三カルシウムとの組み合わせ、リン酸四カルシウムと $\alpha$ 型リン酸三カルシウムとの組み合わせ）が好ましい。水和硬化性を示すリン酸カルシウムの組み合わせは、これらが生体内でリン酸八カルシウムやアバタイトに構造を変え硬化する組み合わせであればよく特に制限はないが、組み合わせの際のカルシウム（Ca）とリン（P）のモル比がCa/P=1.1~1.8であることが好ましく、1.2~1.67であることが特に好ましい。カルシウムとリンの配合比率を上記の範囲内にするために、上記組み合わせの中に例えばリン酸二水素ナトリウム等のリン酸塩を加えることができる。また、本願発明のカルシウム成分として、カルシウム成分を主体とした市販の組成物〔例、ノリアンSRS（商品名、ノリアン社開発）の粉剤部分、バイオペックス（商品名、ウエルファイド株式会社発売）の粉剤部分〕を用いてもよい。前記カルシウム成分として水和物を用いる場合、水和物に水を加えて練和すると、水分子数が異なる水和物あるいは無水物に水を加えて練和した時と比較し、結果として同様のカルシウム成分を含有する練和物になるが、本願発明ペーストが含有するカルシウム成分を示す場合、水と練和する前の配合時のカルシウム成分に基づいて定義される。

【0009】本発明の徐放性ペーストの調製に用いられるカルシウム成分の粉末の粒子径は特に制限されないが、本発明の徐放性ペーストを製造する練和操作時の練り易さをできるだけ向上させるという点を考慮すると、平均粒子径約300 $\mu$ m以下（例えば、約0.1~300 $\mu$ m）が好ましく、約100 $\mu$ m以下（例えば、約0.1~100 $\mu$ m）がさらに好ましく、約50 $\mu$ m以

下（例えば、約0.1~50 $\mu$ m）がより好ましい。

【0010】本発明における増粘剤は、水和硬化性を示すカルシウム成分の硬化速度を制御し、本発明の徐放性ペーストに延展性、塗工性、接着性や可塑性を付与するものであるが、そればかりではなく、本発明の徐放性ペーストに配合された骨形成促進物質を徐々に放出するための放出チャンネルを形成する機能をも併せ持つ、そのため、本発明の増粘剤としては、薬理学的に許容でき、かつ上記の機能を発揮し得るものであれば特に制限されることがないが、例えば生体適合性高分子、糖・糖アルコール、多価アルコール等が好ましく用いることができる。

【0011】ここで、本発明の徐放性ペーストに用いることができる生体適合性高分子としては、生体内吸収性高分子であることが好ましく、特に水溶性でありかつカルシウムと接触しても不溶性の塩を形成しない高分子であることが好ましい。このような生体適合性高分子としては、例えばデキストラン、ジエチルアミノエチルデキストラン、硫酸化デキストラン、ブルラン等の微生物由

20 来多糖およびその誘導体；アラビアゴム等の植物由来多糖類；メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびその塩、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性セルロース誘導体；デンプン、カルボキシメチルスターーナトリウム、ヒドロキシエチルスターーチ、ヒドロキシプロピルスターーチ等のデンプンおよびその水溶性誘導体；キチン、キトサン、カルボキシメチルキチン等のキチン・キトサンおよびその誘導体；ヒアルロン酸およびその塩、コンドロイチン硫酸およびその塩、デルマタン硫酸およびその塩、ヘパラン硫酸およびその塩、ケラタン硫酸およびその塩等のムコ多糖およびその塩；ゼラチン、アルブミン等の水溶性タンパク質；カルボキシビニルポリマー、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー、ポリアミノ酸およびその塩等の水溶性合成高分子；グリコーゲン等が挙げられる。これらの中でもデキストランが特に好ましい。

【0012】糖・糖アルコールとしては、グルコース、シュークロース、マルトース、ラクトース、キシリトール、マンニトール、ソルビトール等が挙げられ、キシリトール、マンニトール、ソルビトールが特に好ましい。更に多価アルコールとしてはグリコール、グリセリンが挙げられる。その他、キサンタンガム、ペクチン、アルギン酸およびその塩、コラーゲンやフィブリシン等も、本発明の徐放性ペーストにおける増粘剤として用いることができる。以上の増粘剤は、列挙したものの中から一または二以上のものを選択し、組み合わせて用いることができる。

【0013】本発明の徐放性ペーストの調製に用いられる増粘剤の形態は特に制限されず、室温で固体粉末であ

っても液体状であってもよい。固体粉末である場合には、予め上記カルシウム成分と均一に混和して用いることができる。一方、室温で液体状である場合には、本発明の徐放性ペーストを調製するために加える後述の液成分に溶解または分散して用いることができる。また、固体粉末を当該液成分に溶解または懸濁して用いることもできる。更に、一部を液成分に溶解または懸濁し、残りを固体粉末としてカルシウム成分と均一に混和することもできる。

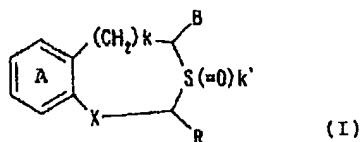
【0014】本発明の徐放性ペーストにおいて、増粘剤の配合量を増減することにより、有効成分である骨形成促進物質の放出期間を制御することができる。したがって、カルシウム成分に対する増粘剤の配合比率は、その種類や目的とする放出期間の設定に応じて広い範囲で選択することができるが、例えば、放出期間を数週間から数ヶ月とする場合の増粘剤の配合量は、カルシウム成分1重量部に対して約0.05～4重量部であり、好ましくは約0.1～2重量部、特に好ましくは約0.15～1.5重量部、さらには好ましくは約0.2～1重量部である。なお、本発明のカルシウム成分および増粘剤は投与後、約1～6ヶ月程度で体内に吸収されるので、ペースト投与部位は完全に自家骨に置き換わる。また、増粘剤の配合量は、骨形成促進物質1重量部に対して約1～500重量部であり、好ましくは約1～300重量部、特に好ましくは約1～100重量部である。骨形成促進物質が徐放性に製剤化されている場合には、増粘剤の配合量は徐放性製剤1重量部に対して約0.1～50重量部であり、好ましくは約0.1～30重量部、特に好ましくは約0.1～10重量部である。

【0015】骨形成促進物質としては、現在、ペプチド系および非ペプチド系の物質が知られているが、いずれも本発明の徐放性ペーストに用いることができる。非ペプチド系骨形成促進物質としては、例えば特開平3-232880号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第376197号公報）、特開平4-364179号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第460488号公報）、特開平5-294960号公報、特開平8-231569号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第719782号公報）および特開平2000-72678号公報（WO 00/09100号公報）等に記載されている含硫黄複素環化合物またはその塩、特開平7-291983号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第625522号公報）に記載されているベンゾピラン誘導体またはその塩、特開平8-73476号公報（WO 96/01267号公報）に記載されているホスホン酸誘導体またはその塩、ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・エクスペリメンタル・セラピューチックス（Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics）、第258巻、1120～1126頁（1991年）に記載されているブコスタグラニンA1誘導体、バイオオーガニック・アンド・メディカル

ナル・ケミストリー・レターズ（Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters）、第3巻、1815～1819頁（1993年）に記載されているビタミンD3誘導体、ヨーロッパ公開特許公報第524023号に記載されているベンジルホスホン酸誘導体、ボーン（Bone）、第13巻、249～255頁（1992年）に記載されているホスホン酸類、Menatrenone（エーザイ）およびバイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Biochemical and Biophysical Research Communications）、第187巻、814～820頁（1992年）に記載されているビタミンK2誘導体等が挙げられる。また、ペプチド系骨形成促進物質としては、骨形成タンパク（BMP）、纖維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- $\beta$ ）、インスリン様成長因子-1および2（IGF-1、-2）、副甲状腺ホルモン（PTH）等が例示できる。

【0016】これらの骨形成促進物質の中で、非ペプチド系の骨形成促進物質、例えばベンゾチオピランもしくはベンゾチエビン誘導体が好ましい。該ベンゾチオピランまたはベンゾチエビン誘導体としては、例えば、特開平3-232880号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第376197号公報）、特開平4-364179号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第460488号公報）および特開平8-231569号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第719782号公報）および特開平2000-72678号公報（WO 00/09100号公報）等に記載の化合物またはその塩が挙げられるが、なかでも、式（I）：

【化1】



【式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、Bはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を、Xは-CH(OH)-または-CO-を、kは0または1を、k'は0、1または2を示す。】で示される化合物【化合物（I）】またはその塩が好ましい。

【0017】前記式（I）において、環Aで示される置換されていてもよいベンゼン環における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカブト基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、モノーまたはジーアルコキシホスホリル基、ホスホノ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環基が用いられ、これらの置換

基は同一または異なって1ないし4個、好ましくは1ないし2個、ベンゼン環上に置換していてもよい。

【0018】該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられる。該「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1～10のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等）、炭素数3～7のシクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等）等が用いられ、これらは、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等）、モノーまたはジー- $C_{1-6}$ アルコキシホスホリル基（例えば、メトキシホスホリル、エトキシホスホリル、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルなど）、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2,2-ジエトキシエチル、2-ジエトキシホスホリルエチル、ホスホノメチル等が挙げられる。

【0019】該「置換されていてもよい水酸基」における置換された水酸基としては、例えばアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が用いられる。該「アルコキシ基」としては、好ましくは炭素数1～10のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシまたはノニルオキシ等）、炭素数4～6のシクロアルコキシ基（例、シクロブトキシ、シクロペントキシまたはシクロヘキシルオキシ等）等が用いられる。該「アルケニルオキシ基」としては、好ましくは炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリルオキシ、クロチルオキシ、2-ペニテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペニテニルメトキシまたは2-シクロヘキセニルメトキシ等が用いられる。該「アラルキルオキシ基」としては、好ましくは炭素数6～19のアラルキルオキシ基、さらに好ましくは炭素数7～14のアリール-炭素数1～4のアルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）が用いられる。該「アシルオキシ基」としては、好ましくはアルカノイルオキシ基、例えば炭素数2～10のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、ヘキサノイルオキシ等）が用いられる。該「アリールオキシ基」としては、好ましくは炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェノキシ、ビフ

エニルオキシ等）が用いられる。これらの基はさらに、例えば前記したと同様のハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、モノーまたはジー- $C_{1-6}$ アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。置換された水酸基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、2-メトキシエトキシ、4-クロロベンジルオキシ、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エトキシ等が挙げられる。

【0020】該「置換されていてもよいメルカブト基」における置換されたメルカブト基としては、例えばアルキルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基等が用いられる。該「アルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数1～10のアルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等）、炭素数4～6のシクロアルキルチオ基（例、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等）等が用いられる。該「アラルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数7～19のアラルキルチオ基、さらに好ましくは炭素数6～14のアリール-炭素数1～4のアルキルチオ基、例えばベンジルチオまたはフェネチルチオ等が用いられる。該「アシルチオ基」としては、好ましくはアルカノイルチオ基、例えば炭素数2～10のアルカノイルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、n-ブチリルチオ、ヘキサノイルチオ等）が用いられる。これらの基はさらに例えば、前記したと同様のハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、モノーまたはジー- $C_{1-6}$ アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたメルカブト基の具体例としては、例えばトリフルオロメチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオ、2-メトキシエチルチオ、4-クロロベンジルチオ、3,4-ジクロロベンジルチオ、4-フルオロベンジルチオ、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルチオ等が挙げられる。

【0021】該「置換されていてもよいアミノ基」における置換されたアミノ基の置換基としては、前記したと同様の炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基（例、アリル、ビニル、2-ペニテン-1-イル、3-ペニテン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペニテニル、2-メチル-2-ブロベン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル等）、炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチル等）または炭素数7～19のアラルキル基（例、ベンジル、フェネチル等）が1個または、同一または異なる2個用いられ、これらの置換基は前記したと同様のハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基、モノーまたはジー- $C_{1-6}$ アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等で置換されていてもよい。置換されたアミノ基の具体例とし

では、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノまたはN-メチル-N-フェニルアミノ、N-メチル-N-(4-クロロベンジル)アミノ、N,N-ジ(2-メトキシエチル)アミノ等が挙げられる。

【0022】該「アシル基」としては、有機カルボン酸アシル基または炭素数1~6の炭化水素基〔例、C<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピル、ヘキシル等)、フェニル等〕を有するスルホン酸アシル基等が用いられる。該「有機カルボン酸アシル基」としては、例えばホルミル、炭素数1~10のアルキルカルボニル基(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、シクロヘプタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等)、炭素数2~10のアルケニルカルボニル基(例、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル等)、炭素数6~14のアリールカルボニル基(例、ベンゾイル等)、炭素数7~19のアラルキルカルボニル基(例、ベンジルカルボニル、ベンズヒドリルカルボニル等)、5または6員芳香族複素環カルボニル基(例、ニコチノイル、4-チアゾリルカルボニル等)、5または6員芳香族複素環アセチル基(例、3-ピリジルアセチル、4-チアゾリルアセチル等)が用いられる。該「炭素数1~6の炭化水素基を有するスルホン酸アシル基」としては、例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等が用いられる。これらの基はさらに置換基、例えば前記したと同様のハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基、アミノ基等で1~3個置換されていてもよい。アシル基の具体例としては、例えばトリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、4-メトキシブチリル、3-シクロヘキシルオキシプロピオニル、4-クロロベンゾイル、3,4-ジメトキシベンゾイル等が挙げられる。

【0023】該「モノーまたはジーアルコキシホスホリル基」としては、例えばメトキシホスホリル、エトキシホスホリル、プロポキシホスホリル、イソプロポキシホスホリル、ブトキシホスホリル、ペンチルオキシホスホリル、ヘキシルオキシホスホリル等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、ジブトキシホスホリル、ジペンチルオキシホスホリル、ジヘキシルオキシホスホリル等のジ-C<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル基等が用いられる。好ましくはジ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、エチレンジオキシホスホリル、ジブトキシホスホリル等が用いられる。該「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、好ましくは炭素数6~14のアリール

基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル等が用いられ、これらは前記したと同様の炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基等で1~3個置換されていてもよい。置換されたアリール基の具体例としては、例えば4-クロロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-シクロヘキシルフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル等が挙げられる。

【0024】該「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、好ましくは炭素数7~19のアラルキル基、例えばベンジル、ナフチルエチル、トリチル等が用いられ、芳香環上に前記した炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基等で1~3個置換されていてもよい。置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば4-クロロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、4-シクロヘキシルベンジル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルエチル等が挙げられる。該「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基としては、好ましくは窒素原子、酸素原子または/及び硫黄原子を1~4個有する5~6員芳香族複素環基、例えばフリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル等が用いられ、これらの基は前記した炭素数1~10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ等で1~3個置換されていてもよい。

【0025】2個のアルキル基がベンゼン環A上で互いに隣接して置換されている場合、互いに連結して式: -(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>m</sub>-〔式中、mは3~5の整数を示す〕で表わされるアルキレン基(例、トリメチレン、テトラメチレン、ペントメチレン等)を形成してもよく、2個のアルコキシ基が互いに隣接して置換されている場合、式: -O-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>n</sub>-O-〔式中、nは1~3の整数を示す〕で表されるアルキレンジオキシ基(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ等)を形成してもよい。このような場合は、ベンゼン環の炭素原子とともに5~7員環が形成される。

【0026】前記式(I)において、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す。Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、アルキル基(好ましくは、炭素数1~10のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。)、前記したと同様のアルケニル基(好ましくは炭素数2~10のアルケニル基)、さらに、それぞれ前記したと同様の、アリール基(好ましくは炭素数6~14のアリール基)、アラルキル基(好ましくは炭素数7~19のアラルキル)等が用いられる。炭化水素基上の置換基としては、5~6員芳香族複

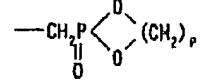
素環基（例、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル等）、前記したと同様のハロゲン原子、前記したと同様のジーC<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等が用いられる。

【0027】前記式（1）において、Bはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。Bで示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」におけるエステル化されたカルボキシル基としては、例えばアルコキシカルボニル基、好ましくはC<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アリールオキシカルボニル基、好ましくはC<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニル基（例、フェノキシカルボニル等）、アラルキルオキシカルボニル基、好ましくはC<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル等）等が用いられる。

【0028】Bで示される「アミド化されていてもよいカルボキシル基」におけるアミド化されたカルボキシル基は、好ましくは、式：-CON(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい5～7員複素環基を示す。〕で表される置換されていてもよいカルバモイル基が挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、アルキル基、好ましくは炭素数1～10のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等）、アルケニル基、好ましくは炭素数2～10のアルケニル基（例、アリル、ビニル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセンイル、2-シクロヘキセンテニル、2-メチル-2-プロペニー-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル等）、アリール基、好ましくは炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチル、アントリル等）、アラルキル基、好ましくは炭素数7～19のアラルキル基（例、ベンジル、ナフチルエチル、トリチル等）等が用いられ、これらの炭化水素基は、例えば(i)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(ii)水酸基、(iii)炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、(iv)1個または、同一または異なる2個の炭素数1～6のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等）で置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブロピルアミノ等）、(v)1個または、同一また

は異なる2個のアシル基（例、炭素数1～10のアルカノイル基等）で置換されたアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、(vi)1個または、同一または異なる2個の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基（例、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、(vii)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等）、(viii)モノノーまたはジーアルコキシホスホリル基〔例、モノーまたはジーC<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル基（例、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、エチレンジオキシホスホリル等）等〕、(ix)モノーまたはジーアルコキシホスホリルアルキル基〔例、モノーまたはジーC<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル-C<sub>1-11</sub>アルキル基（例、メトキシホスホリルメチル、エトキシホスホリルメチル、メトキシホスホリルエチル、エトキシホスホリルエチル、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチル、ジメトキシホスホリルエチル、ジエトキシホスホリルエチル等）等〕、(x)式

【化2】



〔式中、pは2ないし4の整数を示す。〕、(xi)ホスホノ基、(xii)芳香族複素環基（前記と同意義）等で1～3個置換されていてもよい。

【0029】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい5～7員複素環基」における5～7員複素環基としては、例えば1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5～7員複素環基、2～4個の窒素原子を含む5～6員複素環基、1～2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5～6員複素環基が用いられ、これらの複素環基は2個以下の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。該「置換されていてもよい5～7員複素環基」が有していてもよい置換基としては、前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基が有していてもよい置換基と同様のものが1ないし4個用いられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で示される5～7員複素環基の好ましい例としては、例えば2-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、ピロリジニル、ベンゾチエニル、インドリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、ピリド[2,3-d]ピリミジル、ベンゾピラニル、1,8-ナフチリジル、キノリル、チエノ[2,3-b]ピリジル等が挙げら

れる。

【0030】  $R^1$  と  $R^2$  は、互いに連結して式:  $-N(R^1)(R^2)$  が5~7員環を形成していてもよく、このような環としては、例えばモルホリン、チオモルホリン、ビペリジン、ホモビペラジン、ビペラジン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、チアゾリジン、アゼビン等が挙げられる。 $R^1$  および  $R^2$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の好ましい例である置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2,2-ジメトキシエチル、2,2-ジエトキシエチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-チエニル)エチル、3-(3-フリル)プロピル、2-モルホリノエチル、3-ピロリルブチル、2-ビペリジノエチル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N,N-ジメチル-N-エチルアミノ)エチル、2-(N,N-ジメチルアミノ)ペンチル、N,N-ジメチカルバモイルエチル、N,N-ジメチカルバモイルペンチル、エトキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルエチル、tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ジエトキシホスホリルエチル、3-ジプロポキシホスホリルプロピル、4-ジブトキシホスホリルブチル、エチレンジオキシホスホリルメチル、2-ホスホエチル、3-ホスホノプロピル等、置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば4-クロロベンジル、3-(2-フルオロフェニル)プロピル、3-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシフェネチル、4-エチルベンジル、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ブチル、4-アセチルアミノベンジル、4-ジメチルアミノフェネチル、4-ジエトキシホスホリルベンジル、2-(4-ジプロポキシホスホリルメチルフェニル)エチル等、置換されたアリール基の具体例としては、例えば4-クロロフェニル、4-シクロヘキシルフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-ブロピオニルフェニル、4-シクロヘキサンカルボニルフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、4-ベンゾイルアミノフェニル、4-ジエトキシカルボニルフェニル、4-tert-ブトキシカルボニルフェニル、4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル、4-(2-ジエトキシホスホリルエチル)フェニル、2-ジエトキシホスホリルメチルフェニル、3-ジエトキシホスホリルメチルフェニル、4-ジプロポキシホスホリル

10 10 20 30 40 50

フェニル、4-(2-ホスホノエチル)フェニル、4-ホスホノメチルフェニル、4-ホスホノフェニル等、置換された5~7員複素環基の具体例としては、例えば5-クロロ-2-ピリジル、3-メトキシ-2-ピリジル、5-メチル-2-ベンゾチアゾリル、5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル、3-フェニル-5-イソオキサゾリル、4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-オキサゾリル、3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、5-アセチルアミノ-2-ピリミジル、3-メチル-2-チニニル、4,5-ジメチル-2-フラニル、4-メチル-2-モルホリニル等が挙げられる。

【0031】 前記のうち、環Aは好ましくは同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基または/および置換されていてもよいアミノ基の1またはそれ以上、より好ましくは1または2個で置換されていてもよいベンゼン環である。より好ましい環Aとしては、同一または異なって、ハロゲン原子、炭素数1~10(さらに好ましくは炭素数1~5)のアルキル基、炭素数1~10(さらに好ましくは炭素数1~5)のアルコキシ基、式:  $-O-(CH_2)_n-O-$  [式中、nは1~3の整数を示す]で表されるアルキレンジオキシ基または/および炭素数1~10(さらに好ましくは炭素数1~5)のアルキルチオ基の1または2個で置換されていてもよいベンゼン環である。環Aの特に好ましい例としては、式:  $-O-(CH_2)_n-O-$  [式中、nは1~3の整数を示す]で表されるアルキレンジオキシ基で隣接する炭素原子が置換されたベンゼン環である。Rは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル等)またはフェニル基が好ましい。

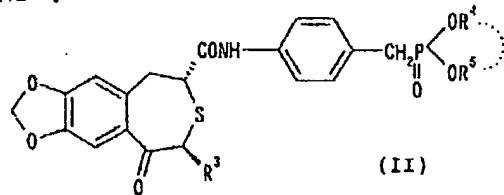
【0032】 Bは、例えばアルコキシカルボニル基および式:  $-CON(R^1)(R^2)$  [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい5~7員複素環基を示す]で表される基などが好ましい。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の好ましい例は、R<sup>1</sup>が水素原子または炭素数1~10のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)で、R<sup>2</sup>がハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素等)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ等)、モノーまたはジーアルコキシホスホリル(例、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルなどのモノーまたはジーアルコキシホスホリル)、モノーまたはジーアルコキシホスホリルアルキル(例、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチルなどのモノーまたはジーアルコキシホスホリル-C<sub>1-6</sub>アルキルなど)(ジーアルコキシにおけるジアルキルは、一緒になってC<sub>1-6</sub>アルキシン基となっていてもよい)またはC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシ

カルボニル等)で置換されていてもよいフェニルまたはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル基、あるいはフェニル基で置換されていてもよい1または2個の窒素原子あるいは1個の窒素原子と1個の硫黄原子をもつ5または6員環複素環基(例、ピリジル等)である。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のより好ましい例としては、R<sup>1</sup>が水素原子で、R<sup>2</sup>がモノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル-C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたフェニル基(例、4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル等)である。

【0033】前記式(I)において、Xは-CH(OH)-または-CO-を示し、好ましくは、-CO-である。前記式(I)において、kは0または1、k'は0、1または2を示し、好ましくはkが1で、k'が0の場合である。

【0034】化合物(I)のさらに好ましい例としては、例えば式(II)

【化3】



[式中、R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれC<sub>1-6</sub>アルキル基を示すか、または一緒になってC<sub>1-6</sub>アルキレン基を示す]で表される光学活性ベンゾチエピン誘導体が挙げられる。

【0035】前記式(II)において、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>で示される「C<sub>1-6</sub>アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等のアルキル基が挙げられ、好ましくは、炭素数1ないし4のアルキル基が挙げられる。R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は一緒になって、C<sub>1-6</sub>アルキレン基を形成してもよく、この場合例えば、

【化4】

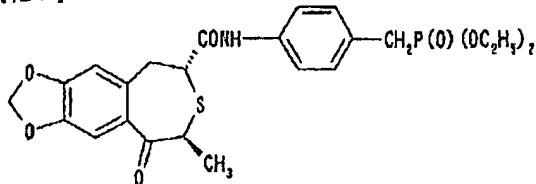


[式中、pは2ないし4の整数を示す。]で表すことができる。R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>としては、例えばそれぞれメチル、エチル等の炭素数1ないし4のアルキル基等が好ましい。化合物(II)は、(2R, 4S)配位の光学活性体であって、(2S, 4R)配位の化合物を実質的に含まず、光学純度が100%に近いほど好ましいものである。

【0036】化合物(II)の特に好ましい例としては、例えば(2R, 4S)-(-)-N-(4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル)-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ

-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド(以下、化合物Aと称することもある)またはその塩である。化合物Aの構造は、次の式で示される。

【化5】



【0037】本発明で用いられるベンゾチオピランもしくはベンゾチエピン誘導体の塩は、好ましくは薬理学的に許容される塩が用いられる。薬理学的に許容される塩としては、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩または塩基性若しくは酸性アミノ酸との塩等が用いられる。ベンゾチオピランもしくはベンゾチエピン誘導体の塩を形成させ得る塩としては、無機塩基としては、アルカリ金属(例、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例、カルシウム、マグネシウム等)が、有機塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエタノールアミン等が、無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸等が、有機酸としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シウ酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸等が、塩基性または酸性アミノ酸としては、例えばアルギニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等が用いられる。

【0038】なお、本発明で用いられるベンゾチオピランもしくはベンゾチエピン誘導体またはその塩は、例えば、特開平3-232880号公報(ヨーロッパ特許出願公開公報第376197号公報)、特開平4-364179号公報(ヨーロッパ特許出願公開公報第460488号公報)、特開平8-231569号公報(ヨーロッパ特許出願公開公報第719782号公報)に記載された方法と同一の方法、これらと類似の方法またはこれらに準じた方法により製造することができる。

【0039】本発明で用いられる骨形成促進物質としては、とりわけ強力な作用を示す物質として特開平8-231569号公報(ヨーロッパ特許出願公開公報第719782号公報)に開示される(2R, 4S)-(-)-N-[4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド(以下、化合物Aという場合がある)およびその塩、N-(4-ジメトキシホスホリルメチルフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドおよびその塩、ジエチル4-(7

ーシクロヘキシリ-3,4-ジヒドロ-2-ナフタシンカルボキサミド)ベンジルホスホネートおよびその塩等が好ましい。なかでも、(2R,4S)-(-)-N-[4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-4-メチル-7,8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド(以下、化合物Aという場合がある)およびその塩がとりわけ好ましい。本発明で用いられる骨形成促進物質には、骨伝導性を有する物質および骨誘導性を有する物質の両者が含まれる。

【0040】本発明の徐放性ペーストに配合される骨形成促進物質としては、結晶粉末あるいは非晶質粉末などをそのまま用いることができる。また、上記例示した化合物自体苦しくはその塩としても用いることができるが、これらを予め徐放性に製剤化したうえで本発明の徐放性ペーストへ配合することもできる。骨形成促進物質を徐放性製剤とすることにより、前記した増粘剤の配合量を増減することによる骨形成促進物質の放出期間の制御に加えて、徐放性製剤自身としての放出制御効果を得ることができる。従って、求める骨形成促進物質の放出期間に応じて、増粘剤の配合量とペーストに配合される徐放性製剤の組成またはその配合量を適宜変更することができる。非ペプチド系骨形成促進物質を徐放性製剤とする場合、例えば前記した特開平9-263545号公報(WO96/39134号公報)に記載されるように、生体内分解性ポリマーでマイクロカプセル化、あるいはマイクロスフェア化することが好ましい(後記参考例参照)。本発明の徐放性ペーストは、生体内局所に適用した後も硬化を続けるため、局所への高い滞留性を示す。同時に、硬化したペーストは滞留部位で徐々に分解され、これに伴い骨形成促進物質が徐々に放出される。骨形成促進物質の徐放性製剤を用いた場合には製剤がそれ自体の徐放効果を示すため、局所での骨形成促進物質の放出期間をさらに長くすることができる。

【0041】本発明の徐放性ペーストにおいて、骨形成促進物質とカルシウム成分との配合比率に特に制限はないが、例えば骨形成促進物質1重量部に対してカルシウム成分が約1~500重量部であることができ、約1~300重量部であることが好ましく、約1~100重量部であることがより好ましく、約2~100重量部であることがさらに好ましい。

【0042】本発明の徐放性ペーストの調製に用いられる骨形成促進物質またはこれを徐放性に製剤化したものの形態は特に制限されず、室温で固体粉末であっても液体状であってもよい。固体粉末である場合には、予め上記カルシウム成分と均一に混和して用いることができる。一方、室温で液体状である場合には、本発明の徐放性ペーストを調製するために加える後述の液成分に溶解または懸濁して用いることができる。また、固体粉末を予め当該液成分に溶解または懸濁して用いることもでき

る。

【0043】本発明の徐放性ペーストは、上記カルシウム成分、増粘剤および骨形成促進物質の三成分を含有する組成物に、水からなる液成分を加えて練和することによって調製することができる。このとき、例えば上記三成分がいずれも固体粉末の場合には、予め均一に混和した当該三成分に対して液成分を加え、液成分と固体粉末とが均一に分散されるまで練和する。また、増粘剤および骨形成促進物質が液成分に溶解若しくは懸濁されている場合には、かかる液成分をカルシウム成分に加えて、両者が均一に分散されるまで練和する。増粘剤が液成分に溶解若しくは懸濁されている場合には、かかる液成分をカルシウム成分および骨形成促進物質を含有する組成物に加えて、両者が均一に分散されるまで練和する。骨形成促進物質が液成分に溶解若しくは懸濁している場合には、かかる液成分をカルシウム成分および増粘剤を含有する組成物に加えて、両者が均一に分散されるまで練和する。練和に要する時間は、カルシウム成分および増粘剤の種類や配合量、さらには後述するように液成分の組成によっても変動するが、一般には数10秒から約5分程度である。練和された本発明の徐放性ペーストは徐々に硬化を始めるが、人工骨あるいは骨補填材として用いられているいわゆる自己硬化性セメントとは異なり、その硬化速度は極めて緩やかである。本発明の徐放性ペーストの硬化時間は、具体的には1時間以上、より具体的には1ないし24時間、さらに具体的には1ないし18時間(とりわけ、3ないし12時間)である。前記硬化時間は、ピカーナン法により、歯科用リン酸亜鉛セメントの測定法(JIS T6602)に準じて測定される。具体的には、練和開始3分後に、練和物を温度37℃、相対湿度約100%の恒温器中に移し、質量300gのピカーナンを練和物表面に静かに落とし、針跡がつくかどうかを調べ、針跡を残さなくなった時を練和開始時から起算して硬化時間とする。しかも本発明の徐放性ペーストは数時間経過後でも可塑性を維持し得る。具体的には、本発明の徐放性ペーストは、練和後14時間経過してもその圧縮強度が1.5MPa以下(好ましくは1MPa以下)という値を示す(後記比較試験参照)。本発明の徐放性ペーストは、練和後14時間経過してもその圧縮強度が、さらに具体的には0.05ないし1.5MPa、より具体的には0.1ないし1MPaという値を示す。本発明の徐放性ペーストは、練和後2週間経過後の圧縮強度が、具体的には3MPa以下、さらに具体的には0.1ないし3MPa、より具体的には0.2ないし2MPaという値を示す。圧縮強度は万能試験機(INTE SCO Model 205E)を用いて、練和後37℃、相対湿度約100%の条件下で所定時間経過後の硬化体(直径1.0cm、高さ1.0cmの円筒状に成形)の強度を測定することにより得られる。

経過後の間接引っ張り強度 (Diametral tensile strength, DTS) は、具体的には 0.4 MPa 以下、さらに具体的には 0.01 ないし 0.4 MPa、より具体的には 0.02 ないし 0.2 MPa という値を示す。前記間接引っ張り強度 (Diametral tensile strength, DTS) は、直径 1.0 cm、高さ 0.5 cm の円筒状に成形した硬化体を用いて圧縮強度と同様の条件で測定される。本発明の徐放性ペーストの接着性は、具体的には 6 ニュートン (N) 以上、さらに具体的には 6 ないし 50 N、より具体的には 8 ないし 30 N という値を示す。前記接着性は、練和 5 分後に練和物 0.1 ml を 2 枚のガラス板で挟み、29.4 N で 1 分間圧接後のガラス板引き剥がしに要する力を接着力として、上記万能試験機 (INTESCO Model 205E) を用いて測定される。かかる特徴的な物性を示す点において、本発明の徐放性ペーストは從来の人工骨、骨補填材とは明確に区別できるものである。また、かかる特徴的な物性に基づき、骨折手術等の外科的処置に先立って調製しておくことが可能であり、練和完了の数分から数時間経過後であっても容易に患部に適用できるという特徴的な効果を発揮する。

【0045】本発明の徐放性ペーストの調製に用いられる液成分としては、例えば注射用蒸留水をそのまま用いることができるが、生理食塩水、リン酸緩衝液、無機酸若しくは有機酸またはこれらの塩の水溶液などを用いることもできる。例えばカルシウム成分がリン酸塩である場合には、必要に応じて無機酸若しくは有機酸またはこれらの塩の水溶液を液成分として用いることによって、ペーストの硬化速度を早めることができる。本発明の徐放性ペーストの硬化速度を速めることは、例えば出血部位やその近傍を処置する際に、ある程度の硬度を持つペーストを適用することが好ましい場合に有利である。このときの水溶液に使用できる無機酸若しくは有機酸またはこれらの塩の種類に特に制限はないが、リン酸、酢酸、乳酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、グルタル酸、グリコール酸、酒石酸等、あるいは乳酸やコハク酸のナトリウム塩等が好ましい。酸またはこれらの塩の濃度は生体に為害性のない範囲で適宜選択できる。また、カルシウム成分がリン酸塩である場合は、pH がほぼ中性のリン酸緩衝液によっても硬化速度を早めることができる。この場合のリン酸塩の濃度に特に制限はなく、本発明の徐放性ペーストを調製してから生体内に適用するまでの所要時間等に合せて適宜選択することができ、例えば約 0.01 M ~ 1 M の範囲であることができる。また、カルシウム成分が硫酸塩の場合、液成分として蒸留水または生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩液を用いることによって、好ましい硬化速度を得ることができる。

【0046】本発明の徐放性ペーストに配合される骨形成促進物質、カルシウム成分および増粘剤の総重量に対する水分の容積比 (g/ml) は目的に応じて任意に変

えることができ、たとえば約 0.5 ~ 1.5 (g/ml) 、好ましくは約 1 ~ 1.0 (g/ml) 、特に好ましくは約 1.5 ~ 7 (g/ml) 、さらに好ましくは約 1.5 ~ 6 (g/ml) である。

【0047】本発明のカルシウム成分 (例、硫酸カルシウム半水和物や硬化性を示すリン酸カルシウムの組み合わせ等) には、徐放性ペーストの硬化速度や硬度 (前述した硬化時間、圧縮強度および間接引っ張り強度等) を調節するために、骨伝導能および骨親和性に優れた硫酸カルシウム二水和物、アパタイト (例、ヒドロキシアパタイト、炭酸アパタイト、フルオロアパタイト) 、リン酸ハカルシウム、非晶質リン酸カルシウム等を添加することもできる。添加量は目的とする硬度や硬化時間に応じて任意に選ぶことができ、カルシウム成分 1 重量部あたり、例えば約 0.001 ないし 1.0 重量部、好ましくは約 0.001 ないし 7 重量部、より好ましくは約 0.001 ないし 5 重量部である。これらの組み合わせのうち、とりわけ、カルシウム成分としての硫酸カルシウム半水和物と硫酸カルシウム二水和物との組み合せが好ましい。

【0048】本発明の徐放性ペーストからの骨形成促進物質の放出を促進する必要がある場合には、上記必須の成分以外に、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等の水溶性塩類を添加することもできる。これらの添加物の添加量は、カルシウム成分 1 重量部に対して約 0.005 ~ 3 重量部であり、好ましくは約 0.01 ~ 1 重量部である。

【0049】本発明の徐放性ペーストは、骨形成促進物質を長期にわたって安定に徐放するため安定した薬効が得られ、かつ骨に対する親和性、接着性があり、骨伝導性に優れているので、骨折や骨欠損症の治療に、あるいは骨移植における骨結合材として各種骨疾患の治療に適用することができる。また、口腔外科領域において、失われた歯槽骨の再生や歯槽骨の増量、口蓋部欠損への充填などの骨疾患の治療に適用することができる。本発明の徐放性ペーストは、単純骨折、骨癒合不全、再骨折、骨欠損等の骨疾患の治療に用いることができる。さらに本発明の徐放性ペーストは、骨髓炎、骨・関節感染症、慢性関節疾患、代謝性骨疾患、外傷性骨疾患若しくは骨腫瘍の病巣搔爬後の骨形成促進；骨髓炎、骨・関節感染症、慢性関節疾患、代謝性骨疾患、外傷性骨疾患若しくは骨腫瘍の病巣搔爬後の治療のために自家骨移植を行った結果その欠損部位における骨形成促進；頭蓋欠損部若しくは骨窓部の骨形成促進；鼓室形成術における骨形成促進を目的とした骨疾患治療剤として用いることができる。本発明の徐放性ペーストの適用量は、対象動物、適用しようとする部位、および目的によって適宜選択することができる。またこの選択された適用量に対して、有効量の骨形成促進物質が配合される。例えば骨けい部骨折の骨折部位に化合物 A を用いる場合、一ヶ所当

たりの化合物Aの投与量は、有効成分量として約1mgから500mg、好ましくは約5mgから300mgであり、徐放性ペーストの容量としては約0.01～50ml程度が好ましい。

【0050】本発明の徐放性ペーストには、その物性に影響を与えない限り、前記した骨形成促進物質以外の他の有効成分を配合することもできる。このような有効成分としては、例えば、抗生物質や抗腫瘍剤、抗炎症剤、鎮痛剤等が挙げられる。抗生物質としては、例えば、アミカシン、ディベカシン、ゲンタマイシン、もしくはそれらの誘導体等のアミノグリコシド系抗生物質等が挙げられる。抗腫瘍剤としては、例えば、タキソール、塩酸トキソルビシン等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、メソトレキセート、エトポシド、5-フルオロウラシル、ミトキサントロン、メスナ、ジメスナ、アミノグルテチミド、タモキシフェン、アクロライン、シスプラチニン、カルボプラチニン、シクロフォスファミド、ロムスチン(CCNU)、カルムスチン(BCNU)等もしくはこれらの誘導体が挙げられる。抗炎症剤としては、例えば、アスピリン等のサリチル酸系抗炎症薬、アミノビリン等のピラゾロン系抗炎症薬、フェナセチン、アセトアミノフェン等のアニリン系抗炎症薬、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン等のピラゾリジンジオニン系抗炎症薬、メフェナム酸等のアントラニル酸系抗炎症薬、インドメタシン等の酢酸系抗炎症薬、ブコローム等のトリオキソピリミジン系抗炎症薬、ベンジダミン、メピリゾール、チアラミド、チノリジン等の塩基性抗炎症薬、消炎酵素剤、非ステロイド系抗炎症薬等が挙げられる。鎮痛剤としては、キシロカイン等が挙げられる。

【0051】本発明の徐放性ペーストは、その主たる基剤であるカルシウム成分が骨組織に対して為害性を全く示さず、高い親和性を持つものである。そのため、本発明の組成物は、低毒性なので哺乳動物(例えばヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタなど)に対して安全に用いることができる。また、基剤であるカルシウム成分がX線で造影可能であるため、充填箇所の確認などに利用でき、臨床上極めて有用である(後記比較試験参照)。

【0052】本発明の徐放性ペーストは、良好な展延性、塗工性、可塑性などを示すため使用時の操作性、ハンドリング性に優れており、さらにある程度の硬度を有しているため骨への接着性、滞留性が高く、それ自体局所投与に適している。更に、骨折手術の整復時にスペーサーとして、あるいは碎けた骨片や補填材として使用する人工骨顆粒を、骨折部、骨欠損部に詰める際に、これらを詰めた場所に留まらせるために糊あるいは接着剤として使用することも可能である。更に、本発明の徐放性ペーストは、充分に練和して硬度を増した状態でその内部に更に骨形成促進物質や他の生理活性物質を封入し、これを骨折局所へ適用することも可能である。更

に、十分に練和した本発明の徐放性ペーストの表面に骨形成促進物質やその他の生理活性物質を付着させて、これを骨折局所へ適用することもまた、可能である。このような適用のバリエーションによって、必要な時期に必要な別々の生理活性物質を患部へ投与することが可能となる。

【0053】本発明の徐放性ペーストの投与により、骨形成促進物質の骨形成促進作用が局所において効率的に発揮されるため、治癒期間を大幅に短縮することが可能である。したがって患者の社会生活への復帰を早め、あるいは老年期の骨折に伴う種々の合併症の併発を未然に防ぐことが可能となる。そのため、本発明の徐放性ペーストは、骨折治療の外科的処置において、極めて有用な医薬品となるものである。

#### 【0054】

【実施例】以下に参考例、実施例および比較例、並びにこれらの比較試験結果を示して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの記載に何ら限定されるものではない。以下で用いられた化合物Aは、特開平8-231569号公報(ヨーロッパ特許出願公開公報第719782号公報)に記載の方法で製造されたものを用いた。

#### 【0055】参考例

化合物Aの徐放性製剤を得るため、特開平9-236545号公報(WO 96/39134号公報)に記載の方法に従って、マイクロカプセル製剤を製造した。すなわち、0.55gの乳酸-グリコール酸共重合物(乳酸-グリコール酸組成比85:15、重量平均分子量14,000)と4.45gの化合物Aを8mLのジクロルメタンに溶解して油相を調製した。この油相を800mLの0.1%ポリビニルアルコール水溶液(15℃)に急速に注入してo/wエマルションとした。さらに室温で3時間攪拌しジクロルメタンを揮発させて油相を固化させ、遠心分離器で捕集した。蒸留水で洗浄した後、0.6gのマンニットを添加し、少量の蒸留水で懸濁し、凍結乾燥を行なった。得られたマイクロカプセルをさらに42℃で真空乾燥して、残存するジクロルメタンを完全に除去した。

#### 【0056】実施例1

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg(化合物Aを48mg含む)をリン酸四カルシウム(太平化学産業製、商品名TCP)544mg、リン酸水素カルシウム二水和物(和光純薬製)256mg、デキストラン(ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万)400mgから成る粉末と混合し、0.5%(w/v)カルボキシメチルセルロースナトリウム含有リン酸緩衝液(0.2M、pH7.4)0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

#### 【0057】実施例2

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) を $\alpha$ 型リン酸三カルシウム (太平化学産業製、商品名 $\alpha$ -TCP) 760mg、リン酸水素カルシウム二水和物 (和光純薬製) 40mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mgから成る粉末と混合し、0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースナトリウム含有リン酸緩衝液 (0.2M、pH7.4) 0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

## 【0058】実施例3

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) をリン酸四カルシウム (太平化学産業製、商品名TTCP) 544mg、リン酸水素カルシウム二水和物 (和光純薬製) 256mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mg、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達製、商品名HPC-H) 100mgから成る粉末と混合し、0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースナトリウム含有リン酸緩衝液 (0.2M、pH7.4) 0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

## 【0059】実施例4

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) をリン酸四カルシウム (太平化学産業製、商品名TTCP) 544mg、リン酸水素カルシウム二水和物 (和光純薬製) 256mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mg、キシリトール (和光純薬製) 40mgから成る粉末と混合し、0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースナトリウム含有リン酸緩衝液 (0.2M、pH7.4) 0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

## 【0060】実施例5

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) をリン酸四カルシウム (太平化学産業製、商品名TTCP) 544mg、リン酸水素カルシウム二水和物 (和光純薬製) 256mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mg、キシリトール (和光純薬製) 40mgから成る粉末と混合し、リン酸緩衝液 (1.0M、pH7.4) 0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

## 【0061】実施例6

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) をリン酸四カルシウム (太平化学産業製、商品名TTCP) 544mg、リン酸水素カルシウム二水和物 (和光純薬製) 256mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mg、キシリトール

(和光純薬製) 100mgから成る粉末と混合し、0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースナトリウム含有リン酸緩衝液 (0.2M、pH7.4) 0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

## 【0062】実施例7

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) をリン酸四カルシウム (太平化学産業製、商品名TTCP) 752mg、炭酸カルシウム (和光純薬製) 208mg、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (和光純薬製) 640mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mgから成る粉末と混合し、0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースナトリウム含有リン酸緩衝液 (0.2M、pH7.4) 0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

## 【0063】実施例8

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) をリン酸四カルシウム (太平化学産業製、商品名TTCP) 544mg、リン酸水素カルシウム二水和物 (和光純薬製) 256mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mg、炭酸水素ナトリウム (和光純薬製) 100mgから成る粉末と混合し、リン酸緩衝液 (1.0M、pH7.4) 0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

## 【0064】実施例9

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) をリン酸四カルシウム (太平化学産業製、商品名TTCP) 544mg、リン酸水素カルシウム二水和物 (和光純薬製) 256mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mg、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達製、商品名HPC-H) 100mgから成る粉末と混合し、リン酸緩衝液 (1.0M、pH7.4) 0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

## 【0065】実施例10

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) を硫酸カルシウム半水和物 (和光純薬製) 800mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mgから成る粉末と混合し、生理食塩水0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

## 【0066】実施例11

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) を硫酸カルシウム半水和物 (和光純薬製) 800mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mg、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達製、商品名HPC-H) 100mgから成る粉末と

混合し、生理食塩水0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

【0067】実施例12

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル4.80mg(化合物Aを4.8mg含む)を硫酸カルシウム半水和物(和光純薬製)400.0mg、デキストラン(ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万)400.0mg、ヒドロキシアパタイト(太平化学産業製、商品名HAP-200、比表面積1~2m<sup>2</sup>/g)400.0mgから成る粉末と混合し、生理食塩水0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

【0068】実施例13

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル4.80mg(化合物Aを4.8mg含む)を硫酸カルシウム半水和物(和光純薬製)400.0mg、デキストラン(ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万)400.0mg、ヒドロキシアパタイト(太平化学産業製、商品名HAP-300、比表面積5.0~5.5m<sup>2</sup>/g)400.0mgから成る粉末と混合し、生理食塩水0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

【0069】実施例14

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル4.80mg(化合物Aを4.8mg含む)を硫酸カルシウム半水和物(和光純薬製)800.0mg、デキストラン(ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万)400.0mg、炭酸水素ナトリウム(和光純薬製)50.0mgから成る粉末と混合し、生理食塩水0.4mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

【0070】実施例15

化合物Aの結晶粉末4.4mgをリン酸四カルシウム(太平化学産業製、商品名TTCP)54.4mg、リン酸水素カルシウム二水和物(和光純薬製)25.6mg、デキストラン(ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万)400.0mgからなる粉末と混合し、0.5%(w/v)カルボキシメチルセルロースナトリウム含有リン酸緩衝液(0.2M、pH7.4)0.3mlで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

【0071】比較例1

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル4.80mg(化合物Aを4.8mg含む)を分散媒(D-ソルビトール2.5w/v%、塩化ナトリウム0.9w/v%、ポリソルベート80を0.1w/v%、リン酸水素ナトリウム0.0715w/v%、カルボキシメチルセルロースナトリウム0.5w/v%を溶解した蒸留水)1.6mlに分散して懸濁液を得た。

【0072】比較例2

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル4.80mg(化合物Aを4.8mg含む)をリン酸四カルシウム(太平化学産業製、商品名TTCP)54.4mg、リン酸水素カルシウム二水和物(和光純薬製)25.6mg

から成る粉末と混合し、0.5%(w/v)カルボキシメチルセルニースナトリウム含有リン酸緩衝液(0.2M、pH7.4)0.6mlで練和して、均一な練和物を得た。

【0073】比較例3

リン酸四カルシウム(太平化学産業製、商品名TTCP)54.4mg、リン酸水素カルシウム二水和物(和光純薬製)25.6mgから成る粉末を、1.0%(w/v)アルギン酸ナトリウム(和光純薬製)含有リン酸緩衝液(0.2M、pH7.4)0.4mlで練和して、均一な練和物を得た。

【0074】比較例4

リン酸四カルシウム(太平化学産業製、商品名TTCP)54.4mg、リン酸水素カルシウム二水和物(和光純薬製)25.6mgから成る粉末を、2.0%(w/v)アテロコラーゲン(フナコシ製)含有リン酸緩衝液(0.2M、pH7.4)0.4mlで練和して、均一な練和物を得た。

【0075】比較例5

20 化合物Aの結晶粉末44mgをリン酸四カルシウム(太平化学産業製、商品名TTCP)544mg、リン酸水素カルシウム二水和物(和光純薬製)256mgから成る粉末と混合し、0.5%(w/v)カルボキシメチルセルロースナトリウム含有リン酸緩衝液(0.2M、pH7.4)0.5mLで練和して、均一な練和物を得た。

【0076】比較試験1:滞留性の確認

実施例1で得られた本発明の徐放性ペーストを練和20分後に10週令SD雄性ラットの大腿骨外側部に0.16ml(化合物Aを約5mg含む)投与し、投与2時間後、1日後、および1週間後に投与部位を切開し、本発明の徐放性ペーストの残存の有無を観察し、投与局所滞留性を評価した。観察の結果、これらの徐放性ペーストはすべて、血液等の水分と接触しても崩壊せず、投与1週間後においても投与局所への良好な滞留性を示した。一方、前記比較例1で得られた懸濁液を同様に大腿骨外側部に0.16ml(化合物Aを約5mg含む)投与し、投与局所滞留性を評価したところ、投与直後に流失してしまい、滞留性は認められなかった。

【0077】比較試験2:骨形成の確認

実施例1で得られた本発明の徐放性ペースト0.3ml(化合物Aを約9.4mg含む)を練和15分後に、日本白色家兎の一側の脛骨外側部中央に開けた直径5mmの穿孔部とその周辺に塗布した。他側の脛骨穿孔には対照として、実施例1と組成の同じリン酸カルシウム粉末にPLGA製のマイクロカプセル480mg(化合物Aは含有されていない)を混合し同様に練和したものを0.3ml塗布した。投与後、経時的に脛骨穿孔部近傍をX線撮影し、骨形成状況を比較した。対照側、化合物A投与側とともに投与直後から試験終了時まで、投与部位でのペーストの高い滞留性がX線像で認められた。7週

後の脛骨穿孔部近傍のX線像を図1及び2に示す。対照側(図1)では骨形成が認められなかつたのに対し、化合物A投与側(図2)では有意な膜性骨化による骨形成が認められた。

【0078】比較試験3：徐放性の確認

実施例1で得られた本発明の徐放性ペースト0.16ml(化合物Aを約5mg含む)を練和10分後に6週令SD雄性ラット背部皮下に埋入した(n=4)。埋入後一定時間毎にラットを屠殺して埋入部位に残存するペーストを取り出し、残存ペースト中の化合物A、および化合物Aを含有するマイクロカプセルの成分であるPLGAの量をHPLCで測定した。化合物Aの残存率の推移を図3に示す。図3から、化合物Aは3ヶ月にわたって徐放されていることが確認された。なお、PLGAは2ヶ月でほぼ消失した。

【0079】比較試験4：血中濃度の推移

実施例1で得られた本発明の徐放性ペースト0.16ml(化合物Aを約5mg含む)を練和10分後に6週令SD雄性ラット背部皮下に埋入した(n=4)。埋入後一定時間毎にラットの尾静脈から採血し、血清中の化合物A濃度を酵素免疫検定法(EIA法)で測定した。化合物Aの血清中濃度推移を図4に示す。図4から、化合物Aは3ヶ月にわたって血清中に検出された。一方、同様の試験から、化合物Aのマイクロカプセル単独では徐放期間は1ヶ月であった。硬化性を有するカルシウム成分とマイクロカプセルを練和することにより、徐放期間がマイクロカプセル単独の徐放期間よりも長くなること\*

処方	硬化時間	圧縮強度 14h後 (MPa)	圧縮強度 2w後 (MPa)	DTS 14h後 (MPa)	接着力 (N)
実施例 1	3h	0.8	1.7	0.1	12.2
実施例 3	4h	0.6	1.3	0.09	12.8
実施例 4	6h	NT	NT	NT	NT
実施例 5	11h	NT	NT	NT	NT
実施例 9	11h	0.4	1.2	0.06	11.2
実施例 15	9h	0.7	NT	0.1	9.3
比較例 2	32min	1.7	3.5	0.5	0.9
比較例 3	13min	3.3	5.5	0.9	0.6
比較例 4	20min	4.1	NT	1.2	5.7

表から明らかなとおり、本発明の徐放性ペーストの硬化時間はいずれも1時間以上であり、アルギン酸ナトリウムやコラーゲンを添加した比較例3や4の練和物との明確な相違が確認された。また、本発明の徐放性ペーストの14時間後の圧縮強度はいずれも1.5MPa以下と小さく、アルギン酸ナトリウムやコラーゲンを添加した比較例3や4の練和物に比べ、強度が小さいことが確認できた。以上から明らかなとおり、増粘剤の配合比が本発明の範囲よりも小さい比較例においては、いずれも硬

\*が確認された。

【0080】比較試験5：物性の確認

上記実施例および比較例で得られたペーストのそれぞれの硬化時間、圧縮強度、間接引張り強度、接着性、および細孔分布の評価を行った。ここで、硬化時間は、ピカーナー法により、歯科用リン酸亜鉛セメントの測定法(JIS T6602)に準じて測定した。練和開始3分後に、練和物を温度37°C、相対湿度約100%の恒温器中に移し、質量300gのピカーナーを練和物表面に静かに落とし、針跡がつくかどうかを調べ、針跡を残さなくなつた時を練和開始時から起算して硬化時間とした。圧縮強度は万能試験機(INTESCO Model 205E)を用いて、練和後37°C、相対湿度約100%の条件下で14時間経過後および2週間経過後の硬化体(直径1.0cm、高さ1.0cmの円筒状に成形)の強度を測定した。間接引張り強度(Diametral tensile strength, DTS)は、直径1.0cm、高さ0.5cmの円筒状に成形した硬化体を用いて圧縮強度と同様の条件で測定した。接着性は、練和5分後に練和物0.1mlを2枚のガラス板で挟み、29.4ニュートン(N)で1分間圧接後のガラス板引き剥がしに要する力を接着力として、上記万能試験機(INTESCO Model 205E)を用いて測定した。細孔分布は水銀ポロシメーター(オートポアII 9220、SHIMADZU)を用いて測定した。

【0081】結果を表にまとめて示す。

【表1】

化時間が短く、かつ硬化後の圧縮強度が高いことが確認された。これは、比較例の練和物の処方が強度を要求される人工骨、骨修復材を目的として設計されているからに他ならない。一方、延展性や塗工性が要求される本発明の徐放性ペーストにおいては、長時間経過後でも必要な可塑性を維持していることが確認された。一方、本発明の徐放性ペーストの接着力は比較例のいずれよりも強く、本発明の徐放性ペーストの優れた接着力が確認できた。また、本発明の徐放性ペーストの硬化後の細孔分布

は、いずれも細孔直径1μmから20μm付近に多くの細孔の存在が認められた。

#### 【0082】実施例16

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) を $\alpha$ 型硫酸カルシウム半水和物 (サンエス石膏製) 400mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mgから成る粉末と混合し、リン酸緩衝生理食塩液 (宝酒造製) 0.2mLで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

#### 【0083】実施例17

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) を $\beta$ 型硫酸カルシウム半水和物 (サンエス石膏製) 400mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mgから成る粉末と混合し、リン酸緩衝生理食塩液 (宝酒造製) 0.24mLで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

#### 【0084】実施例18

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) を $\alpha$ 型硫酸カルシウム半水和物 (サンエス石膏製) 200mg、硫酸カルシウム二水和物 (和光純薬製) 200mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mgから成る粉末と混合し、リン酸緩衝生理食塩液 (宝酒造製) 0.2mLで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

#### 【0085】実施例19

参考例に記載の方法で製造されたマイクロカプセル480mg (化合物Aを48mg含む) を $\beta$ 型硫酸カルシウム半水和物 (サンエス石膏製) 200mg、硫酸カルシウム二水和物 (和光純薬製) 200mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mgから成る粉末と混合し、リン酸緩衝生理食塩液 (宝酒造製) 0.24mLで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

#### 【0086】実施例20

化合物Aの結晶粉末44mgをリン酸四カルシウム (太平化学産業製、商品名TTCP) 544mg、リン酸水素カルシウム二水和物 (和光純薬製) 256mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 400mgから成る粉末と混合し、0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースナトリウム含有リン酸緩衝液 (0.2M, pH7.4) 0.74mLで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

#### 【0087】実施例21

化合物Aの結晶粉末44mgをリン酸四カルシウム (太平化学産業製、商品名TTCP) 544mg、リン酸水素カルシウム二水和物 (和光純薬製) 256mg、デキストラン (ファルマシアバイオテク製、商品名T70、平均分子量7万) 1000mgから成る粉末と混合し、0.5% (w/v) カルボキシメチルセ

ルロースナトリウム含有リン酸緩衝液 (0.2M, pH7.4)

1.09mLで練和して、本発明の徐放性ペーストを得た。

#### 【0088】試験例1：徐放性の確認

実施例16から実施例19で得られた本発明の徐放性ペースト0.14mL (化合物Aを約5mg含む) を練和20分後に6週令SD雄性ラット背部皮下に埋入した (n=4)。埋入後一定時間毎にラットを屠殺して埋入部位に残存するペーストを取り出し、残存ペースト中の化合物Aの量をHPLCで測定した。化合物Aの残存率の推移を図5に示す。図5から、化合物Aは1ヶ月にわたって徐放されていることが確認された。

#### 【0089】試験例2：血中濃度の推移

実施例18で得られた本発明の徐放性ペースト0.14mL (化合物Aを約5mg含む) を練和20分後に6週令SD雄性ラット背部皮下に埋入した (n=4)。埋入後一定時間毎にラットの尾静脈から採血し、血清中の化合物A濃度を酵素免疫検定法 (EIA法) で測定した。化合物Aの血清中濃度推移を図6に示す。図6から、化合物Aは1ヶ月にわたって血清中に検出された。

#### 【0090】試験例3：徐放性の確認

実施例18で得られた本発明の徐放性ペースト0.6mL (化合物Aを約21.4mg含む) を練和20分後に6週令SD雄性ラット背部皮下に埋入した (n=4)。埋入後一定時間毎にラットを屠殺して埋入部位に残存するペーストを取り出し、残存ペースト中の化合物Aの量をHPLCで測定した。化合物Aの残存率の推移を図7に示す。図7から、化合物Aは1ヶ月にわたって徐放されていることが確認された。

#### 【0091】試験例4：血中濃度の推移

実施例18で得られた本発明の徐放性ペースト0.6mL (化合物Aを約21.4mg含む) を練和20分後に6週令SD雄性ラット背部皮下に埋入した (n=4)。埋入後一定時間毎にラットの尾静脈から採血し、血清中の化合物A濃度を酵素免疫検定法 (EIA法) で測定した。化合物Aの血清中濃度推移を図8に示す。図8から、化合物Aは1ヶ月にわたって血清中に検出された。

#### 【0092】試験例5：骨形成の確認

実施例18で得られた本発明の徐放性ペースト0.6mL (化合物Aを約21.4mg含む) を練和20分後に、日本白色家兎の一側の脛骨内側部中央に開けた直径5mmの穿孔部とその周辺に塗布した。他側の脛骨穿孔には対照として、実施例18と組成の同じ硫酸カルシウム粉末に乳酸-グリコール酸共重合物 (乳酸-グリコール酸組成比8.5:1.5、重畳平均分子量14,000) 製のマイクロカプセル480mg (化合物Aは含有されていない) を混合し同様に練和したものを0.6mL塗布した。投与後、経時的に脛骨穿孔部近傍をX線撮影し、骨形成状況を比較した。2週後および4週後の脛骨穿孔部近傍のX線像を確認したところ、対照側、化合物A投与側ともに投与直後から投与2週後まで、投与部位でのペーストの高

い滞留性がX線像で認められた。投与4週後において、対照側では骨形成が認められなかつたのに対し、化合物A投与側では有意な膜性骨化による骨形成が認められた。

#### 【0093】試験例6

比較例5で得られた練和物0.09mL (化合物Aを約5mg含む) および実施例20で得られたペースト0.13mL (化合物Aを約5mg含む) および実施例21で得られたペースト0.20mL (化合物Aを約5mg含む) を練和30分後に、0.3% ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミドを含む20mLリン酸/15mL酢酸緩衝液(pH 7.0)からなる試験液900mL中に添加し、パドル法でin vitro放出試験を行つた。回転数は100rpmとし、試験液の温度は47°Cとした。経時に試験液を採取し、試験液中にペーストあるいは練和物から放出された化合物Aの量をHPLCで測定した。イニシャルの化合物Aの量に対する放出された化合物Aの量の割合を放出率(%)として表した。結果を図9に示す。化合物Aの放出量はデキストランの添加量に依存しており、デキストランの添加量が多くなるほど、化合物Aの放出率が高くなつた。

#### 【0094】

【発明の効果】本発明の骨形成促進物質徐放性ペーストは、骨伝導性が良好であり、骨に良く接着するとともに骨形成促進物質を徐放するため、骨折部位、骨欠損部の骨修復材として、および人工骨の移植手術、あるいは人工関節置換手術における骨結合材として、また口腔外科領域において、失われた歯槽骨の再生や歯槽骨の增量などにも適用が可能で臨牀上極めて有用である。また人工骨、人工関節、骨充填材、骨置換材、骨接合材などとの併用も可能で、骨折をはじめとする手術を要する骨疾患の治癒期間を大幅に短縮させることが可能である。従つて患者の社会生活への復帰を早めることができ、あるいは老年期の骨折に伴う種々の合併症の併発を未然に防ぐことが可能になる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】化合物Aを含有しないマイクロカプセルを含むペースト状練和物(対照)を家兎脛骨穿孔部に投与7週間後の脛骨穿孔部近傍のX線像である。

【図2】化合物A含有マイクロカプセルを含む本発明の徐放性ペーストを家兎脛骨穿孔部に投与7週間後の脛骨穿孔部近傍のX線像である。

【図3】化合物A含有マイクロカプセルを含む本発明の徐放性ペーストをラットの背部皮下に埋入後の投与部位

での化合物Aの残存率の推移を示すグラフである。横軸は投与後の時間(週)を、縦軸は化合物Aの皮下残存率(%)を示す。

【図4】化合物A含有マイクロカプセルを含む本発明の徐放性ペーストをラットの背部皮下に埋入後の化合物Aの血清中濃度の推移を示すグラフである。横軸は投与後の時間(週)を、縦軸は化合物Aの血清中濃度(n g/mL)を示す。

【図5】実施例16から実施例19で得られた本発明の徐放性ペースト0.14mLをラットの背部皮下に埋入後の化合物Aの残存率の推移を示すグラフである。横軸は投与後の時間(週)を、縦軸は化合物Aの皮下残存率(%)を示す。-●-は実施例16で得られた徐放性ペーストの化合物Aの皮下残存率(%)を、-○-は実施例17で得られた徐放性ペーストの化合物Aの皮下残存率(%)を、-□-は実施例18で得られた徐放性ペーストの化合物Aの皮下残存率(%)を、-△-は実施例19で得られた徐放性ペーストの化合物Aの皮下残存率(%)をそれぞれ示す。

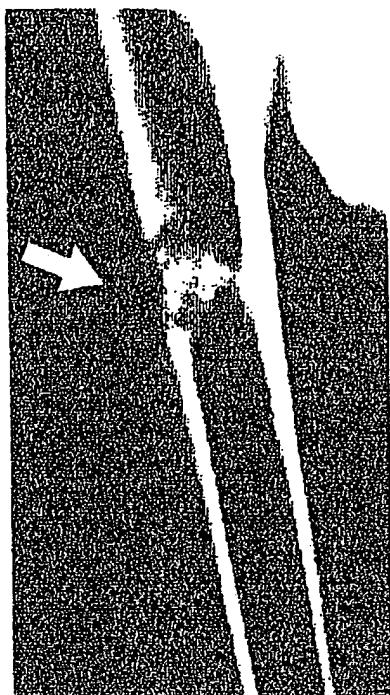
【図6】実施例18で得られた本発明の徐放性ペースト0.14mLをラットの背部皮下に埋入後の化合物Aの血清中濃度の推移を示すグラフである。横軸は投与後の時間(週)を、縦軸は化合物Aの血清中濃度(n g/mL)を示す。

【図7】実施例18で得られた本発明の徐放性ペースト0.14mLをラットの背部皮下に埋入後の化合物Aの残存率の推移を示すグラフである。横軸は投与後の時間(週)を、縦軸は化合物Aの皮下残存率(%)を示す。

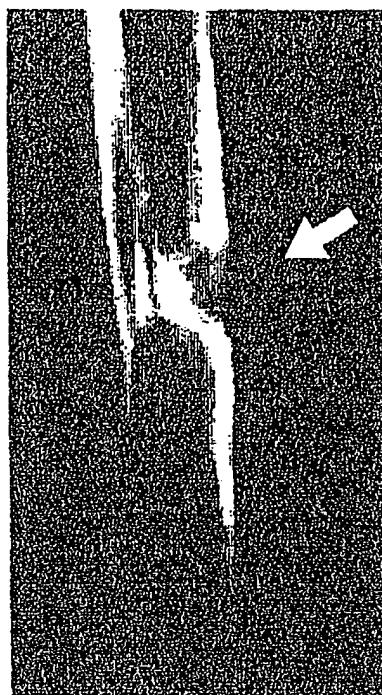
【図8】実施例18で得られた本発明の徐放性ペースト0.14mLをラットの背部皮下に埋入後の化合物Aの血清中濃度の推移を示すグラフである。横軸は投与後の時間(週)を、縦軸は化合物Aの血清中濃度(n g/mL)を示す。

【図9】比較例5で得られた練和物、実施例20および実施例21で得られた本発明の徐放性ペーストの、パドル法によるin vitro放出試験における化合物Aの放出率の推移を示すグラフである。横軸は時間(時間)を、縦軸は化合物Aの放出率(%)を示す。-○-は比較例5で得られた練和物の化合物Aの放出率(%)を、-□-は実施例20で得られた徐放性ペーストの化合物Aの放出率(%)を、-△-は実施例21で得られた徐放性ペーストの化合物Aの放出率(%)をそれぞれ示す。

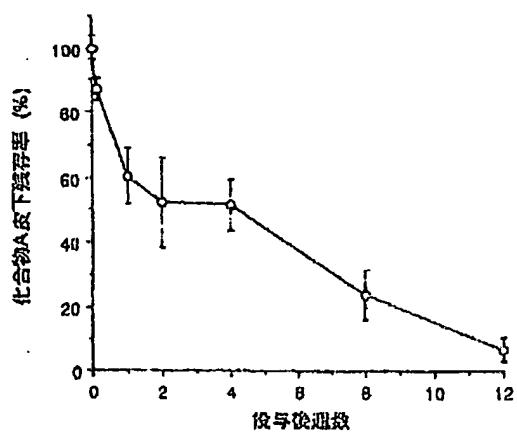
【図1】



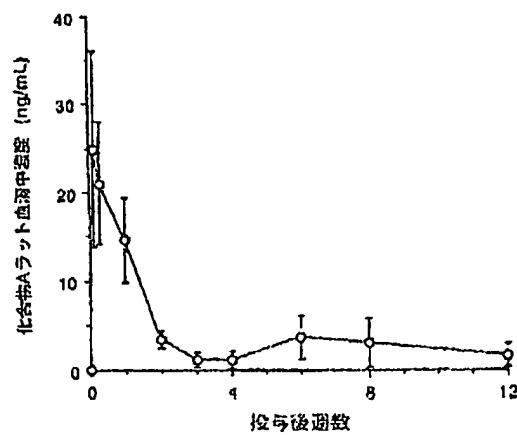
【図2】



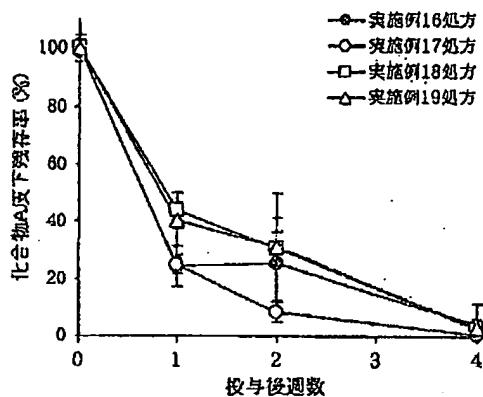
【図3】



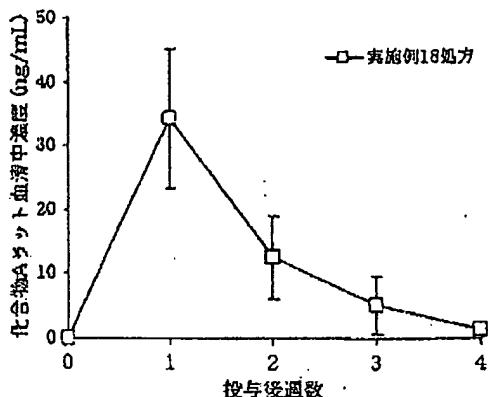
【図4】



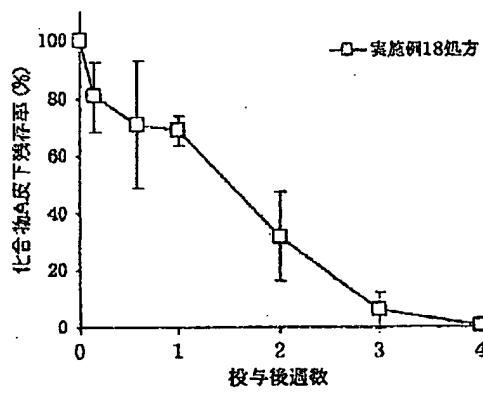
【図5】



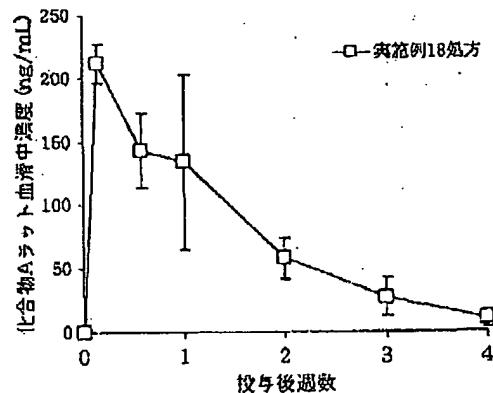
【図6】



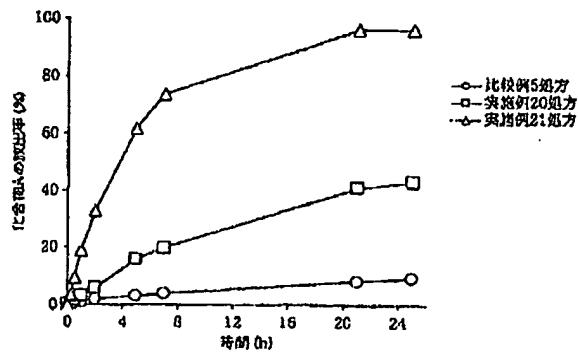
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.

A 61 K 33/42  
47.34  
47.36

識別記号

F 1

A 61 K 33/42  
47.34  
47.36

参考

(21)

持開 2001-106638

A 61 P 19/08  
A 61 L 27/00

A 61 P 19/08  
A 61 L 27/00 F